

症例報告

皮疹を伴わない水痘-带状疱疹ウイルス血管症によって両側延髄内側梗塞を呈した若年女性の1例

葛目 大輔^{1)*}, 大津留 祥¹⁾²⁾, 吉田 剛³⁾, 森本 優子¹⁾, 山崎 正博¹⁾, 細見 直永¹⁾

- 1) 社会医療法人近森会近森病院脳神経内科
2) 高知大学医学部附属病院脳神経内科
3) 社会医療法人近森会近森病院膠原病内科

要旨: 带状疱疹の既往のない36歳女性が某日午前8時に嘔気、ふらつきのために当院に搬送された。頭部MRIで両側延髄内側梗塞を認めたため、治療を実施したが、第2病日にかけて症状が悪化した。造影頭部MRIにて、脳底動脈の全周性の壁肥厚と同部位の造影効果を認めたため、脳脊髄液検査を実施した。その結果、水痘-带状疱疹ウイルス (varicella-zoster virus, 以下VZVと略記) 抗体価指数の上昇を認めたため、VZV血管症と診断した。アシクロビルなどの治療によって、脳底動脈の全周性の壁肥厚と同部位の造影効果は改善した。若年性脳梗塞の病因に関して、皮疹の有無にかかわらず、VZV血管症を考慮する必要がある。

Key words: 若年性脳梗塞, 水痘-带状疱疹ウイルス, 水痘-带状疱疹ウイルス血管症

はじめに

水痘-带状疱疹ウイルス (varicella-zoster virus, 以下VZVと略記) はヘルペスウイルス群に属し、带状疱疹、Ramsay-Hunt症候群、髄膜炎や脊髄炎などの多彩な神経疾患を合併する。またVZV感染後に脳梗塞やくも膜下出血などの脳血管障害を来すVZV血管症 (VZV vasculopathy) という病態がある^{1)~5)}。これに関連して、1997年から2001年の間に带状疱疹に罹患した18歳以上の症例のうち1.47%が罹患1年以内に脳卒中を発症していたという報告がある⁶⁾。特に眼神経带状疱疹後数週間から数か月のうちに片麻痺や失語を来した報告も散見される^{7)~9)}。

我々は皮疹を伴わないVZV血管症による進行性脳底動脈狭窄により両側延髄内側梗塞を呈した若年女性の症例を経験したので、これを報告する。

症 例

症例: 36歳女性

主訴: ふらつき

既往歴: 適応障害あり。水筒や带状疱疹の既往なく、水痘-带状疱疹ワクチンの接種歴なし。

現病歴: 来院する直近の1年間で带状疱疹の既往なし。某日午前8時から嘔気、ふらつきが生じたため近くの医療機関へ救急搬送された。頭部MRI拡散強調画像では橋、延髄に高信号病変を認めたため、同日当院へ転院搬送された。

入院時現症: 身長153 cm, 体重66.8 kg, 血圧125/68 mmHg, 心拍数92/分・不整, 体温36.7°C, 心肺腹部に異常なし。带状

疱疹を示唆するような皮疹なし。神経学的所見では意識レベルはGlasgow Coma Scale 14点 (E3V5M6)、脳神経系では顔面神経麻痺はなく、軟口蓋や挺舌は正中であったが、嚥下障害、構音障害あり。運動系では徒手筋力テストで両上肢は2/5レベル、両下肢は1/5レベルであった。腱反射は両下肢で亢進し、両側Babinski徴候を認めた (NIHSS 11点)。

入院時検査所見: 採血検査: 赤沈15 mm/時間, LDLコレステロール151 mg/dl以外の血球系、一般生化学検査項目は正常であった。RPR, TPHA, T-SPOTは全て陰性。可溶性IR-2レセプター、抗核抗体、IgG抗ds-DNA抗体、抗SS-A抗体、抗SS-B抗体、抗カルジオリピン抗体、PR3-ANCA、MPO-ANCAは全て陰性であった。総ホモシステイン8.2 nmol/l (正常値5.3~15.2)、D-dimer 0.5 µg/ml、甲状腺ホルモン、プロテインC及びプロテインS活性は全て正常であった。

心電図所見: 心拍数96拍/分、洞調律、有意なST-T変化を認めなかった。

経胸壁心エコー所見: 左房径30 mm, 左心室駆出率67%。その他の項目に特記すべき事項なし。

頸動脈エコー所見: 左右内頸動脈及び椎骨動脈に特記すべき事項なし。

頭部MRI所見: 入院時に実施した頭部MRI拡散強調画像では両側延髄内側に高信号病変を認めた (Fig. 1A)。MRAでは両側椎骨動脈狭小化と脳底動脈の膨隆を認めた (Fig. 1B)。Multi-Planar Reconstruction (MPR) 像では脳底動脈の壁肥厚を認めた (Fig. 1C)。

入院経過 (Fig. 2): 入院時に実施した頭部MPRで脳底動脈に



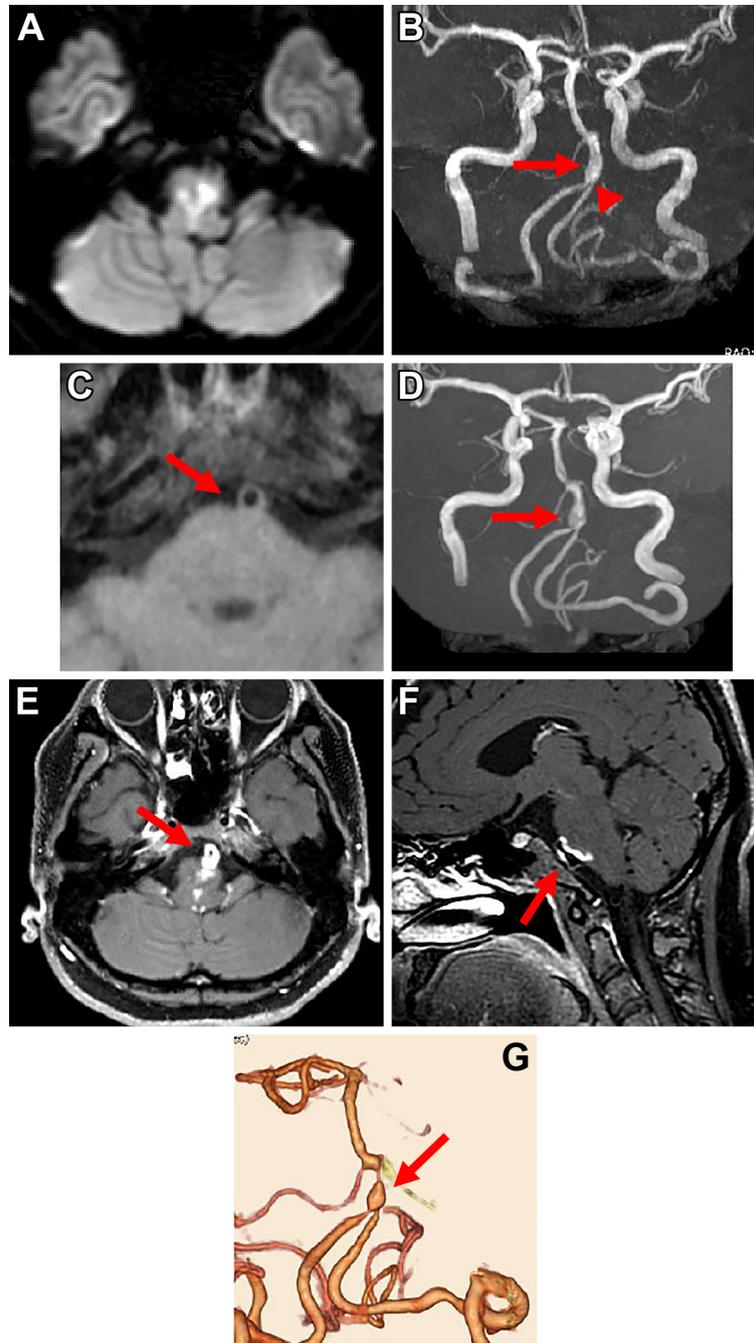


Fig. 1 displays images of the brain and vessels.

A: Diffusion-weighted image revealed high signal lesions in the bilateral medial medullary infarcts (3 T; TR 4,000 ms, TE 82.7 ms). B: MRA showed narrowing of the bilateral vertebral arteries (arrowhead) and dilatation of the basilar arteries (arrow) (3 T; TR 30 ms, TE 3.4 ms). C: Multi-Planar Reconstruction (MPR) revealed thickening of the basilar artery wall (arrow). (3 T; TR 500 ms, TE 11 ms). D: MRA revealed a narrowing of some previously dilated basilar arteries (arrow) compared to admission. (3 T; TR 36 ms, TE 6.8 ms). E: Gadolinium contrast-enhanced MRI demonstrated a circumferential contrast effect on the basilar artery wall (arrow) (3 T; TR 534 ms, TE 20.38 ms). F: The basilar artery wall showed a circumferential contrast effect on the gadolinium contrast-enhanced 3D T_1 -weighted fat suppression image (arrow) (3 T; TR 534 ms, TE 20.38 ms). G: The basilar artery stenosis was further revealed on the contrast-enhanced CT angiography (arrow).

血管炎を来している可能性を考慮した。このため腰椎穿刺を試みたが、髄液を採取することができなかった。両側延髄内側梗塞に対してエダラボン、アルガトロバン、アスピリン 100 mg/日及びクロピドグレル 75 mg/日による抗血小板療法を開始した。

しかし、第 2 病日には吃逆、嚥下障害、構音障害、対麻痺は悪化した。第 13 病日の頭部 MRI では、入院時と比較して、MRA では脳底動脈の一部が狭小化していた (Fig. 1D)。「脳底動脈解離」を疑い、抗血小板療法を終了した。第 14 病日の造影 MRI

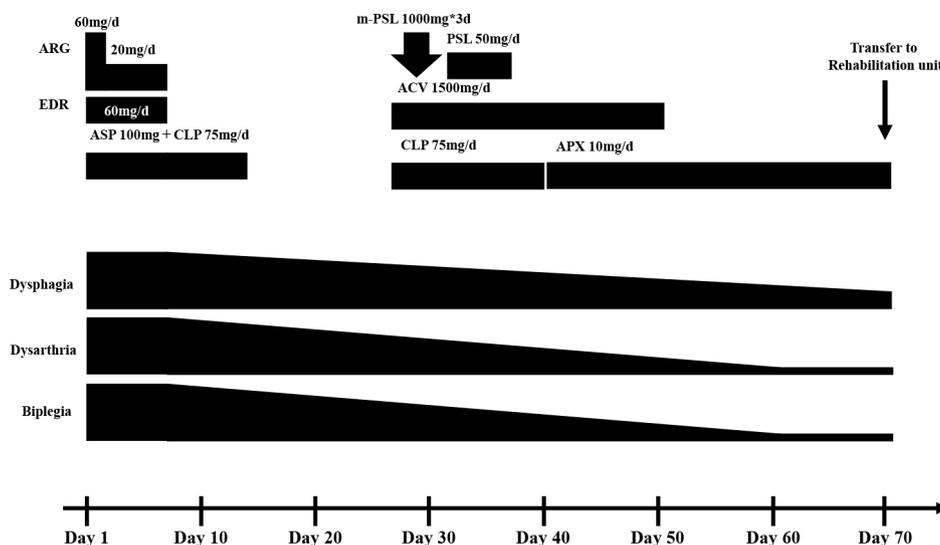


Fig. 2 The clinical course of the patient.

Upon admission, the patient was diagnosed with bilateral medullary medial infarcts and was treated with intravenous edaravone, argatroban, aspirin, and clopidogrel. However, the patient's dysphagia, dysarthria, and paraplegia worsened. Due to changes in the lesion of the basilar artery on brain MRA, we suspected the possibility of basilar artery dissection, and discontinued antiplatelet therapy. Subsequent imaging studies indicated vasculitis. After examining the cerebrospinal fluid, we diagnosed VZV vasculopathy. Based on this diagnosis, we administered steroid pulse therapy for three days, started intravenous acyclovir, and resumed antithrombotic therapy with clopidogrel. Prednisone was administered for five days. Biochemical tests revealed an elevated D-dimer level. Due to the presence of lower extremity venous thrombus, clopidogrel was replaced with apixaban. The acyclovir infusion was discontinued due to observed acyclovir-induced neutropenia. These treatments improved neurological symptoms, circumflex thickening of the basilar artery, and contrast effects in the same area. On the 70th day, the patient was transferred to the hospital for rehabilitation.

Abbreviation. ACV: acyclovir, APX: apixaban, ARG: argatroban, ASP: aspirin, CLP: clopidogrel, EDR: edaravone, m-PSL: methylprednisone, PSL: prednisone.

では、脳底動脈壁に全周性のガドリウムによる造影効果を認めた (Fig. 1E, F)。第 21 病日の造影 CT において、脳底動脈の狭窄がさらに進行していた (Fig. 1G)。脳底動脈での血管壁の造影効果も併せて考慮すると、血管炎が考慮された。このため、第 26 病日に実施した脳脊髄液検査は、細胞数 66/μl (単核球 99%)、蛋白 44 mg/dl、ミエリン塩基性蛋白 90 pg/ml (正常値 <102 pg/ml)、VZV-IgG 及びオリゴクローナルバンド陽性、IgG index 1.94 (正常値 <0.70) を認めたが、VZV-IgM 及び VZV-PCR は陰性であった。脳脊髄液中 VZV 抗体価指数 [(脳脊髄液中 VZV-IgG 抗体価/血清 VZV-IgG 抗体価) / (脳脊髄液中 IgG/血清 IgG)] は 3.02 (正常値 <2.0) と上昇していた。González-Suárez らが提唱した診断基準¹⁰⁾を用いて、本例を VZV 血管症 (vasculopathy) と診断した。

これを踏まえて、第 28 病日から 3 日間ステロイドパルス療法と共にアシクロビル 1,500 mg/日による点滴療法を開始し、クロピドグレル 75 mg/日による抗血栓療法を再開した。その後、第 31 病日から第 34 病日にかけてプレドニン 50 mg/日の内服治療を行った。Gilden らの論文に準拠し、5 日間で中止した⁵⁾。第 39 病日の採血検査で D-dimer 1.7 μg/ml と高値を認めたため、下肢静脈エコーを実施した結果、左後脛骨静脈と両側ヒラメ静脈に静脈血栓を認めた。このため、抗血栓療法をクロピドグレルからアピキサバン 10 mg/日に変更した。これにより第 50 病日には D-dimer 0.7 μg/ml と正常化した。第 51 病日、

アシクロビルによる好中球減少を認めたため、アシクロビルを中止した。その後、徐々に症状は改善し、経口摂取や介助での端坐位が可能となり、第 60 病日には会話及び車椅子自走が可能となった。第 70 病日、リハビリテーション目的にて転院となった。

脳底動脈における Gd 造影所見及び脳脊髄液における VZV IgG 値と VZV 抗体価指数の変化を示す (Fig. 3)。治療により、脳底動脈における Gd 造影所見は、経時的に血管壁における造影効果は減弱し、血管内腔の狭窄は改善した。脳脊髄液所見では、経時的に VZV 抗体価指数は上昇したが、VZV IgG 値は低下していった。

考 察

自験例は、皮疹を伴わない VZV 血管症によって両側延髄内側梗塞を呈した若年女性の症例であった。

一般的に、両側延髄内側梗塞の責任血管は椎骨動脈及び前脊髄動脈であり、前脊髄動脈の上端は延髄前面で左右の椎骨動脈から分岐している。Fig. 1 や Fig. 3 の画像に提示したように、本例における血管炎の主病変は両側椎骨動脈合流部から脳底動脈の一部と思われ、これらの病変部位によって、延髄内側を還流している穿通枝が傷害された結果、本例のように両側延髄内側梗塞を呈したと推測した。

VZV 血管症の診断基準に関して、現時点で統一した見解はな

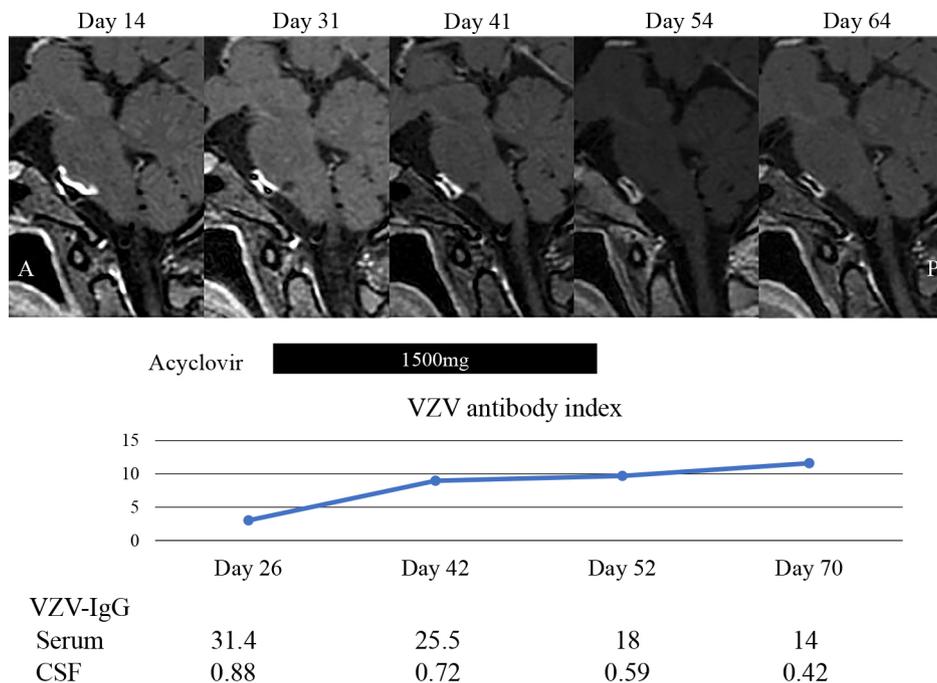


Fig. 3 Changes in gadolinium (Gd) contrast findings in basilar arteries and VZV IgG levels and VZV antibody index in cerebrospinal fluid (CSF). The contrast effect in the vessel wall decreased over time, and luminal narrowing improved with treatment. The VZV antibody index increased over time, but the VZV IgG level decreased in CSF findings.

い。González-Suárez らによって提唱された VZV 血管症の診断基準¹⁰⁾では、A：脳卒中による神経症候、B：脳虚血もしくは脳出血の画像診断、C：発疹（特に眼神経領域）、D：血管造影で血管症、E：VZV 感染の証拠（髄液での特異的 VZV-PCR、特異的 IgM、IgG の髄腔内産生、脳組織もしくは脳血管生検での VZV 抗原の存在）の 5 項目を定めた。A + B + C を possible、C 項目の有無にかかわらず A + B + D を probable、A + B + D + E を definitive とした。自験例では発疹を認めなかったが、A、B、D、E の項目を満たしていたので、definitive と診断した。

VZV 血管症に対する治療に関して、Gilden らは VZV 血管症の診断が考慮される場合、早期からアシクロビル (ACV) 10～15 mg/kg の 1 日 3 回、最低 14 日間の点滴静注を行い、同時にプレドニゾン 1 mg/kg の 5 日間の経口投与を行うとされている。ステロイドは漸減の必要はなく、長期間の投与はウィルス感染を助長するため、1 週間以上の投与は行わないとなっている⁵⁾。Fig. 3 に提示したように、Gilden らの治療方針を踏まえて自験例で治療を行い、脳底動脈における Gd 造影所見や血管内腔の狭窄は改善したため、治療が奏効したと判断した。

VZV 血管症は VZV の再活性化や初感染により頭蓋内血管による生じる血管症であり、脳梗塞や動脈瘤、くも膜下出血や脳出血、動脈解離などを引き起こして、自己免疫応答による機序によって発症するとされている⁵⁾。宿主の免疫能低下に伴い、後根神経節に潜伏していた VZV が再活性化し⁵⁾¹¹⁾、神経軸索を介して脳動脈外膜に到達する。その後、VZV は動脈の外膜から中膜、内膜に浸潤し、内弾性板の破綻や内膜の肥厚によって血管内腔の狭窄や閉塞が生じたり、中膜の破綻によって動脈瘤の形成や出血の原因となる¹²⁾¹³⁾。このような病理学的背景がある

ので、VZV 血管症の血管狭窄例では治療後の血管壁イメージング (画像) での血管狭窄、壁肥厚、造影効果の経時的所見が診断や治療効果の判定に有効である¹⁴⁾ と言われている。自験例においても、経時的に脳底動脈病変を観察することによって、治療の奏効性を確認することが可能であった。

自験例では帯状疱疹を示唆するような皮疹はなかったが、Nagel らは 1 歳から 88 歳までを検討した 30 症例の VZV 血管症において、全症例の 37% で皮疹を認めておらず、皮疹や髄液細胞数増多を認めない症例が 10% 存在したと報告していた¹⁵⁾。これを踏まえると、例えば帯状疱疹を示唆するような皮疹を認めていなくても、血管炎が病因と思われる若年性脳梗塞を診療する際には、VZV 血管症を念頭に置く必要があると思われた。

最後に、帯状疱疹と脳梗塞に関する疫学的検討を纏めた。Kang らは、1997 年から 2001 年の間に帯状疱疹に罹患した 18 歳以上の症例のうち 1.47% が 1 年以内に脳卒中を発症していたと報告している¹⁶⁾。VZV による脳血管炎の発症は帯状疱疹の発症から平均 4.1 ヶ月とされている¹⁵⁾ が、特に発症から 5～12 週以内に合併する危険性が高いと報告されている¹⁷⁾。また、眼部の帯状疱疹では VZV 血管症を発症するリスクが高いとされている¹⁸⁾¹⁹⁾。

結 語

皮疹を伴わない VZV 血管症による進行性脳底動脈狭窄により両側延髄内側梗塞を呈した若年女性の症例を経験した。自験例では帯状疱疹を示唆するような皮疹は認めなかったが、若年性脳梗塞を診療する際には、VZV 血管症を念頭に置く必要があると思われた。

文 献

- 1) Rosenblum WI, Hadfield MG. Granulomatous angiitis of the nervous system in cases of herpes zoster and lymphosarcoma. *Neurology* 1972;22:348-354.
- 2) Bhayani N, Ranade P, Clark NM, et al. Varicella-zoster virus and cerebral aneurysm: case report and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2008;47:e1-e3.
- 3) Jain R, Deveikis J, Hickenbottom S, et al. Varicella-zoster vasculitis presenting with intracranial hemorrhage. *Am J Neuroradiol* 2003;24:971-974.
- 4) 吉原章王, 柴野 健, 星 明彦ら. 水痘・帯状疱疹ウイルス感染に関連したと考えられる若年性解離性脳動脈瘤の 1 例. *脳卒中* 2012;34:34-38.
- 5) Gilden D, Cohrs RJ, Mahalingam R, et al. Varicella zoster virus vasculopathies: diverse clinical manifestations, laboratory features, pathogenesis, and treatment. *Lancet Neurol* 2009;8:731-740.
- 6) Kong JH, Ho JD, Chen YH, et al. Increased risk of stroke after a herpes zoster attack: a population-based follow-up study. *Stroke* 2009;40:3443-3448.
- 7) Kuroiwa Y, Furukawa T. Hemispheric infarction after herpes zoster ophthalmicus: computed tomography and angiography. *Neurology* 1981;31:1030-1032.
- 8) Gasperetti C, Song SK. Contralateral hemiparesis following herpes zoster ophthalmicus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48:338-341.
- 9) Sung KB, Kim SH, Kim JH, et al. Herpes zoster ophthalmicus and delayed contralateral hemiparesis. *J Korean Med Sci* 1988;2:79-82.
- 10) González-Suárez I, Fuentes-Gimeno B, Ruiz-Ares G, et al. Varicella-zoster virus vasculopathy. A review description of a new case with multifocal brain hemorrhage. *J Neurol Sci* 2014 15;338:34-38.
- 11) Nagel MA, Mahalingam R, Cohrs RJ, et al. Virus vasculopathy and stroke: an under-recognized cause and treatment target. *Infect Disord Drug Targets* 2010;10:105-111.
- 12) Nagel MA, Traktinskiy I, Azarkh Y, et al. Varicella zoster virus vasculopathy: analysis of virus-infected arteries. *Neurology* 2011;77:364-370.
- 13) Nagel MA, Gilden D. The relationship between herpes zoster and stroke. *Curr Neurol Rep* 2015;15:16
- 14) Cheng-Ching E, Jones S, Hui FK, et al. High-resolution MRI vessel wall imaging in varicella zoster virus vasculopathy. *J Neurol Sci* 2015;351:168-173.
- 15) Nagel MA, Cohrs RJ, Mahalingam M, et al. The varicella zoster virus vasculopathies: clinical, CSF, imaging, and virologic features. *Neurology* 2008;70:853-860.
- 16) Kang JH, Ho JD, Chen YH, et al. Increased risk of stroke after a herpes zoster attack: a population-based follow-up study. *Stroke* 2009;40:3443-3448.
- 17) Langan SM, Minassian C, Smeeth L, et al. Risk of stroke following herpes zoster: a self-controlled case-series study. *Clin Infect Dis* 2014;58:1497-1503.
- 18) Bandeira F, Roizenblatt M, Levi GC, et al. Herpes zoster ophthalmicus and varicella zoster virus vasculopathy. *Arq Bras Oftalmol* 2016;79:126-129.
- 19) Lin HC, Chien CW, Ho JD. Herpes zoster ophthalmicus and the risk of stroke: a population-based follow-up study. *Neurology* 2010;74:792-797.

COI : 著者全員に本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

***Corresponding author** : 葛目大輔

社会医療法人近森会近森病院脳神経内科 (〒 780-8522 高知市大川筋 1-1-16)

A case of a young woman with bilateral medial medullary infarcts caused by varicella-zoster virus vasculopathy without skin rash

Daisuke Kuzume, M.D.¹⁾, Shou Ohturu, M.D.¹⁾²⁾, Takeshi Yosida, M.D., Ph.D.,³⁾, Yuko Morimoto, M.D.¹⁾, Masahiro Yamasaki, M.D.¹⁾ and Naohisa Hosomi, M.D., Ph.D.¹⁾

1) Department of Neurology, Chikamori Hospital

2) Department of Neurology, Kochi Medical School

3) Department of Rheumatology, Chikamori Hospital

Abstract: The patient, a 36-year-old female, had no previous history of shingles. She was admitted to the hospital due to nausea and lightheadedness. Upon admission, she was diagnosed with bilateral medial medullary infarcts. She received treatment with intravenous edaravone and argatroban, as well as antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel. However, her dysphagia, dysarthria, and paraplegia worsened. Due to changes in the lesion of the basilar artery on brain MRA, we suspected the possibility of basilar artery dissection, and discontinued antiplatelet therapy. Subsequent imaging studies suggested vasculitis. After examining the cerebrospinal fluid, we diagnosed varicella-zoster virus (VZV) vasculopathy. Based on this diagnosis, we administered steroid pulse therapy for three days, started intravenous acyclovir, and resumed antithrombotic therapy with clopidogrel. Prednisone was administered for five days. Biochemical tests revealed an elevated D-dimer level. Due to the presence of lower extremity venous thrombus, clopidogrel was replaced with apixaban. The acyclovir infusion was discontinued due to observed acyclovir-induced neutropenia. These treatments improved neurological symptoms, circumflex thickening of the basilar artery, and contrast effects in the same area. On the 70th day, the patient was transferred to the hospital for rehabilitation. It is important to consider VZV angiopathy as a potential cause of juvenile cerebral infarction accompanying progressive basilar artery stenosis, regardless of the presence or absence of a skin rash.

Key words: juvenile cerebral infarction, varicella-zoster virus, varicella-zoster virus vasculopathy

Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2024;64:583-588

doi: 10.5692/clinicalneurol.cn-001973